

# MEDICAMENTOS BIOSSIMILARES:

## *A PERSPETIVA REGULAMENTAR NA AVALIAÇÃO DOS BIOSSIMILARES: EFICÁCIA, SEGURANÇA E QUALIDADE*

---

**FÁTIMA VENTURA**

(DIRETORA UAC – DAM -  
INFARMED IP, MEMBRO  
SUPLENTE CHMP/EMA)

**MANHÃS INFORMATIVAS**

**INFARMED**

**23 FEVEREIRO 2022**

# O QUE É UM MEDICAMENTO BIOSSIMILAR?

## Diretiva 2001/83/EC, Artigo 10(4):

Caso um medicamento biológico que seja similar a um medicamento biológico de referência não satisfaça as condições da definição de medicamento genérico, devido, em especial, às diferenças relacionadas com as matérias-primas ou a diferenças entre os processos de fabrico do medicamento biológico e do medicamento biológico de referência, os resultados dos ensaios pré-clínicos ou clínicos adequados relacionados com essas condições devem ser apresentados.

## Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04 Rev 1; Overarching biosimilar guideline):

Um medicamento biológico que contém uma versão de uma substância ativa de origem biológica já autorizada (medicamento de referência) no EEE.

Tem que ser estabelecida a similaridade com o medicamento de referência para as suas características de qualidade, atividade biológica, segurança e eficácia com base em extensos exercícios de comparabilidade.

# O QUE É UM MEDICAMENTO BIOLÓGICO?

---

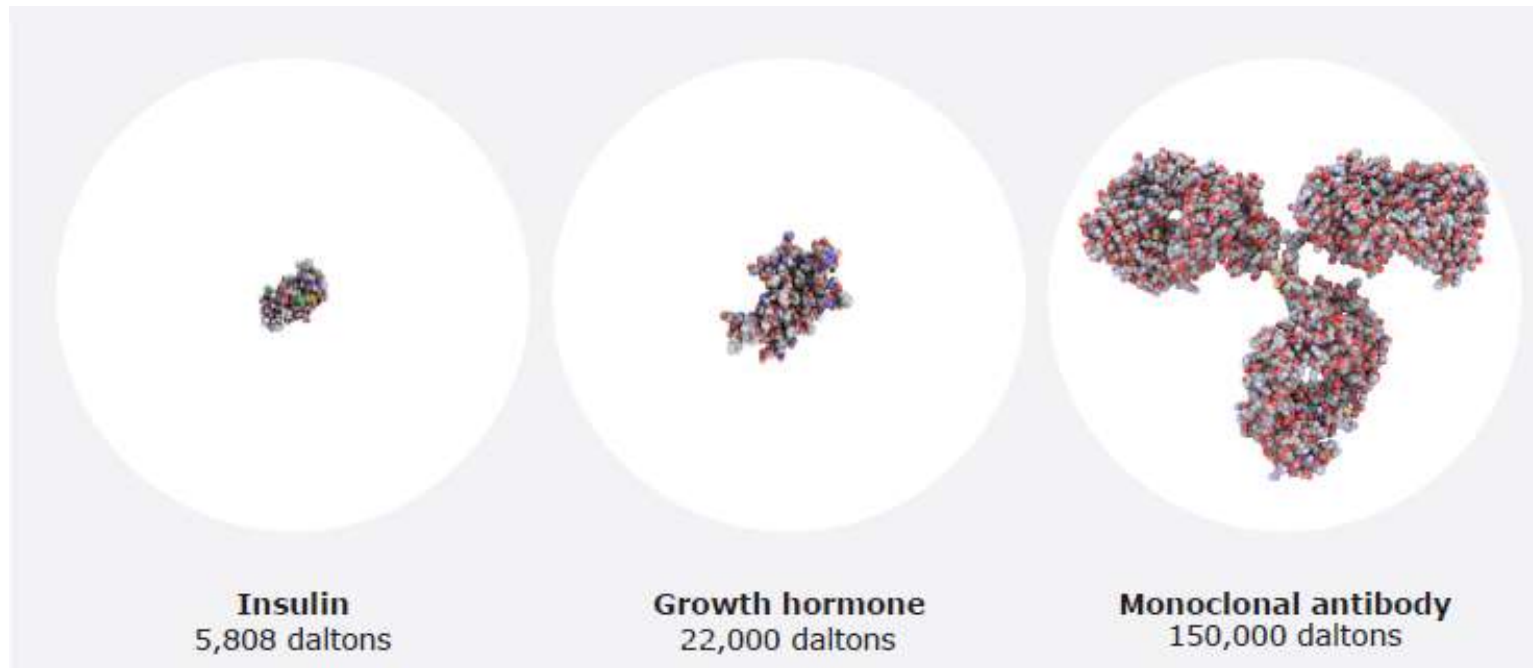
**Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto / Diretiva 2001/83/EC**

Contém **substância ativa de origem biológica**:

- microorganismos (ex. bactérias, vírus)
  - órgãos e tecidos de origem vegetal ou animal
  - células ou fluidos (incluindo sangue ou plasma) de origem humana ou animal
  - construção biotecnológica celular (substratos celulares, recombinantes ou não, incluindo células primárias)
- 
- **Excluem-se:** aminoácidos, gelatina, derivados do sebo, amido, açúcares, metabolitos secundários como antibióticos, vitaminas, purinas e pirimidinas.
  - **Caracterização e definição de qualidade:** combinação de ensaios físicos + químicos + biológicos + processo de fabrico + controlo processo de fabrico

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf)

# O QUE É UM MEDICAMENTO BIOLÓGICO?



- Bem estabelecidos na prática clínica
- **Indispensáveis para o tratamento de doenças graves e crónicas:** diabetes, doenças autoimunes, doenças genéticas e cancro.

- Podem diferir em tamanho e complexidade estrutural: simples ou mais complexas

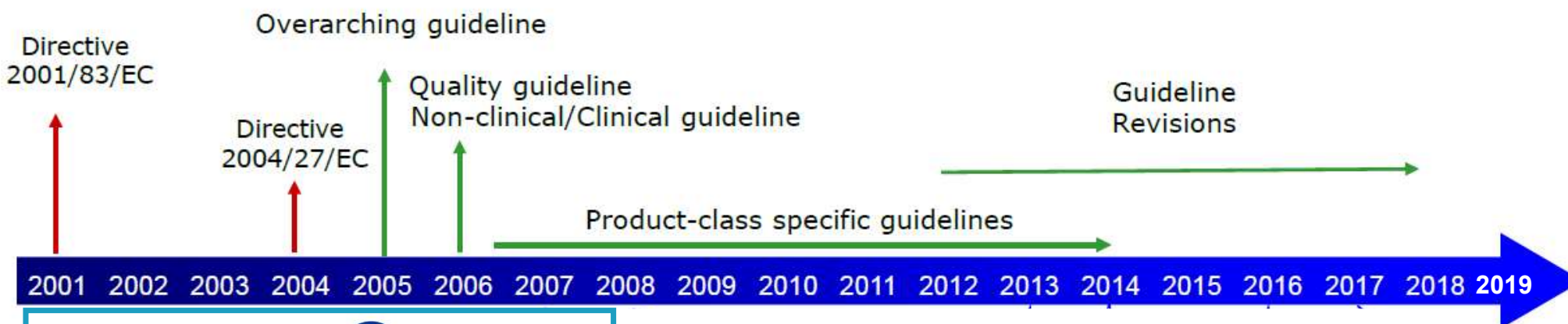
# O QUE É UM MEDICAMENTO BIOLÓGICO?

---

- ✓ **Produtos derivados do sangue**
  - Produtos derivados do plasma
- ✓ **Produtos imunológicos**
  - Vacinas, antisoros
- ✓ **Proteínas terapêuticas produzidas por rDNA (medicamentos biotecnológicos)**
  - Hormonas, citocinas, anticorpos monoclonais, proteínas de fusão
- ✓ **Produtos de origem humana e animal**
  - Hormonas, heparinas, enzimas
- ✓ **Medicamentos de terapia avançada (ATMPs)**
  - Terapia celular, terapia génica, engenharia de tecidos
- ✓ **Outros biológicos**
  - Alergenos

# Evolução dos Biossimilares na UE

## Legislation



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 October 2014  
CHMP/437/04 Rev 1  
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Guideline on similar biological medicinal products

## General Guidelines:

**Overarching Guideline (CHMP/437/04 Rev. 1)**  
"Guideline on Similar Biological Medicinal Products"

Revised  
2014

**Non-clinical/clinical  
Guideline**

Revised  
2015

**Quality Guideline**

Revised  
2014

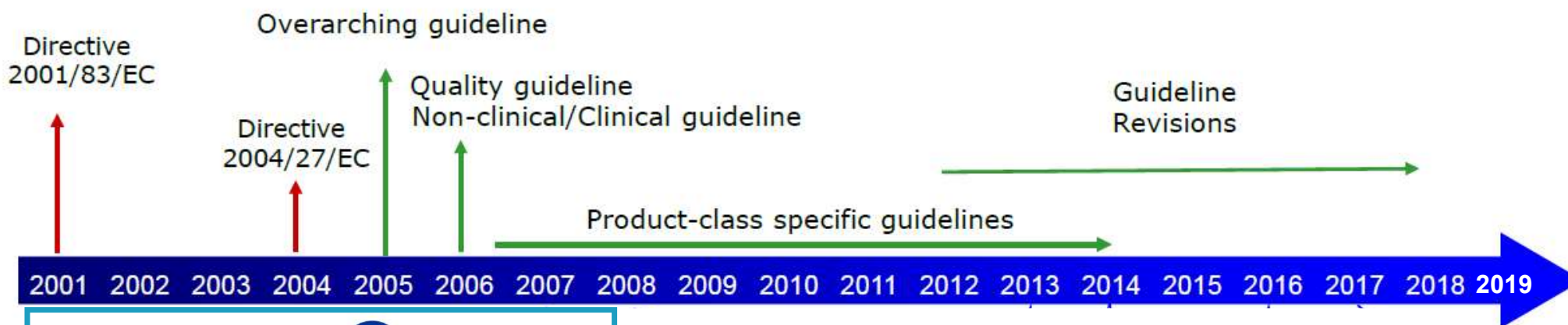
## Class-specific Guidelines: non-clinical/clinical aspects:

Insulin	Somatropin	G-CSF	Epoetin	IFN-α	LMWH	mAbs	IFN-β	Follitropin
2006 Rev. 2015	2006	2006 Revision ongoing	2006 Rev. 2010	2009 Revision ongoing	2009	2012	2013	2013

# Evolução dos Biossimilares na UE

## Legislation

## Guidance



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 October 2014  
CHMP/437/04 Rev 1  
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Guideline on similar biological medicinal products

- ✓ Preparação da submissão de um pedido de um biossimilar
- ✓ Escolha do medicamento de referência
- ✓ Como estabelecer a biosimilaridade

**COMPARABILIDADE**

## COMPARABILIDADE (head-to-head)

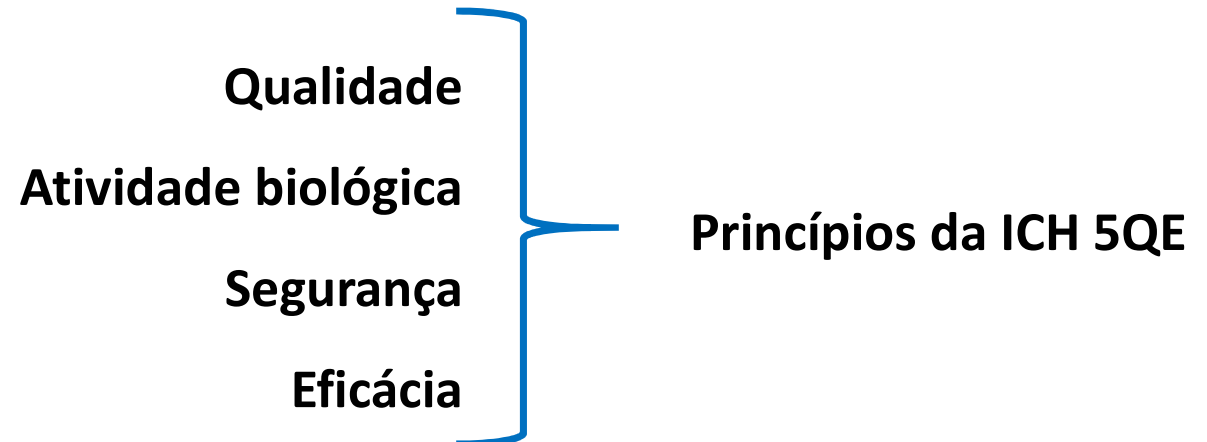
- ✓ Não é um conceito regulamentar novo
- ✓ Princípio científico bem estabelecido aplicado à décadas após mudanças no fabrico de um medicamento, principalmente medicamento biotecnológico
- ✓ Comparabilidade antes e após alterações do processo de fabrico da substância ativa ou produto acabado (ex. linha celular, processo fabrico, mudança de reagentes, processo de purificação, etc. )
- ✓ Garantia que as alterações não têm impacto negativo na qualidade, segurança e eficácia do medicamento



Lote 1

Lote 2

Lote 3





# Comparabilidade de medicamentos biológicos/biotecnológicos

## ICH Topic Q 5 E Comparability of Biotechnological/Biological Products

### Step 5

NOTE FOR GUIDANCE ON BIOTECHNOLOGICAL/BIOLOGICAL PRODUCTS  
SUBJECT TO CHANGES IN THEIR MANUFACTURING PROCESS  
(CPMP/ICH/5721/03)

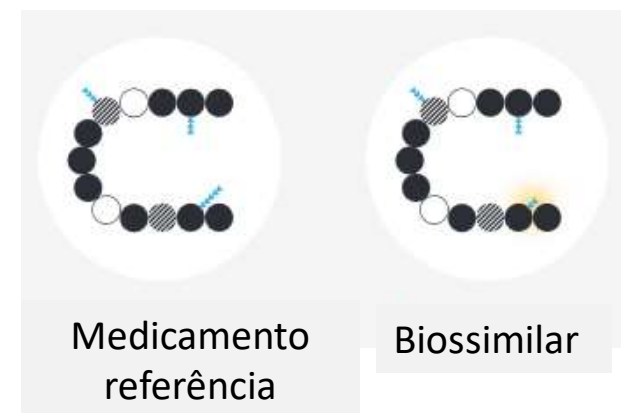
- Extensão dos estudos de comparabilidade: depende do impacto esperado na qualidade, segurança e eficácia do medicamento.
  - Na maioria das vezes, dados analíticos e funcionais são suficientes
  - Ensaio clínico só são necessários quando se espera impacto na segurança e eficácia.
- **Diferenças entre biossimilar e inovador ~ diferenças inovador após alteração de processo de fabrico**



Lote 1

Lote 2

Lote 3



Medicamento  
referência

Biossimilar

- ✓ No caso das proteínas têm que ter a **mesma sequência de aminoácidos** definida pela mesma sequência de DNA
- ✓ Dose, posologia, e via de administração devem ser iguais ao medicamento de referência
- ✓ Desvios na dosagem, forma farmacêutica, formulação, excipientes ou apresentação têm que ser justificados – **NUNCA comprometer segurança**
- ✓ Modificações para aumentar eficácia não são compatíveis com conceito de biosimilar – **“Biobetter” não é Biossimilar**
- ✓ Modificações para aumentar a segurança (**menor imunogenicidade**) podem permitir biosimilaridade
- ✓ **Qualidade** - Cumprimento de todos os requisitos do Módulo 3 do Anexo I da Diretiva 2001/83/EC, Ph.Eur. e recomendações guidelines CHMP e ICH
- ✓ **Segurança e Eficácia** – Guidelines específicas da classe de produtos

# Desenvolvimento do Biossimilar

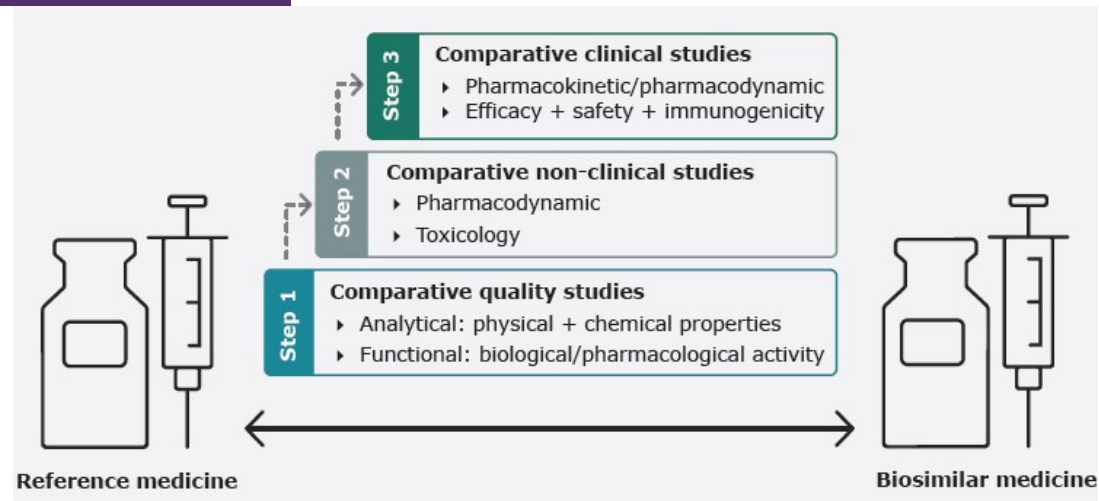
---

- ✓ **Comercialização de Medicamentos Biossimilares – Pedido de Autorização de Introdução no Mercado (AIM)**
- ✓ **Programa de desenvolvimento baseado no conhecimento científico adquirido com o medicamento de referência - evita a repetição desnecessária de estudos não clínicos e clínicos.**
- ✓ **Escolha medicamento referência**
  - **Medicamento biológico autorizado na EU/EEE com base no Artigo 8 da Diretiva 2001/83/EC (completo) há mais de 10 anos (proteção de mercado)**
  - **Comparador a usar no exercício de comparabilidade – qualidade, segurança e eficácia**
    - Para facilitar o desenvolvimento global de biossimilar e evitar repetição de ensaios clínicos e não-clínicos **pode ser usada uma versão do comparador não autorizada na EU/EEE mas autorizada por outra autoridade ICH**
    - Cabe ao requerente fazer a ponte entre comparador EU/EEE - comparador não-EU/EEE – biossimilar
      - ✓ **Tipo de ponte e aceitabilidade – Caso-a-caso – *Scientific advice***
        - **Dados analíticos: estruturais e funcionais**
        - **Pode incluir dados clínicos PK e/ou PD**

## Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04 Rev 1)

- Recomendado: *stepwise approach* – passo-a-passo
  1. Caracterização extensa físico-química, biológica e estudos não-clínicos *in vitro* com o medicamento referência
  2. Condiciona extensão e natureza de estudos não-clínicos *in vivo* e estudos clínicos necessários para esclarecer pequenas diferenças e confirmar comparabilidade na performance clínica
    - Estudos devem ser sensíveis no que respeita ao desenho, condução e *endpoints* e/ou população para detetar potenciais diferenças
    - Se exercício comparabilidade falhar: submissão de documentação completa independente como medicamento biológico não biossimilar
  3. A comparação das características físico-químicas, atividade biológica/potência e perfis PK e/ou PD do medicamento biossimilar vs medicamento de referência permitem antever a similaridade em termos de eficácia e segurança - Independentemente das diferenças nos perfis de impurezas e/ou excipientes

# Desenvolvimento do Biossimilar



## *Etapa 1 Estudos de qualidade comparativos*

- Estudos **in vitro**
- Comparam a **estrutura proteica e a função biológica** - técnicas sensíveis capazes de detetar **pequenas diferenças com relevância clínica** entre o biossimilar e medicamento de referência.

# Caracterização analítica, estrutural e atividade biológica na avaliação de similaridade de um mAb

## ESTRUTURA PRIMÁRIA

- Análise de aminoácidos
- Mapa de péptidos
- Mapa de pontes dissulfureto
- Sulfidril livre

## MODIFICAÇÕES PROTEÍNA

- Desamidação
- Oxidação
- Glicação
- Piro-Glu N-term
- Lys C-terminal

## CARGA

- CEX-HPLC
- IE-HPLC
- IEF
- cIEF

## GLICOSILAÇÃO

- Glicanos N-ligados
- Perfil oligossacárido
- Monossacáridos
- Análise Ácido Siálico

## PUREZA

- SE-HPLC
- CE-SDS
- SDS-pAGE
- AUC
- MALS
- FFF



## ESTRUTURA SECUNDÁRIA/TERCIÁRIA

- FTIR
- Near/Far UV CD
- DSC
- NMR
- Espectroscopia de fluorescência

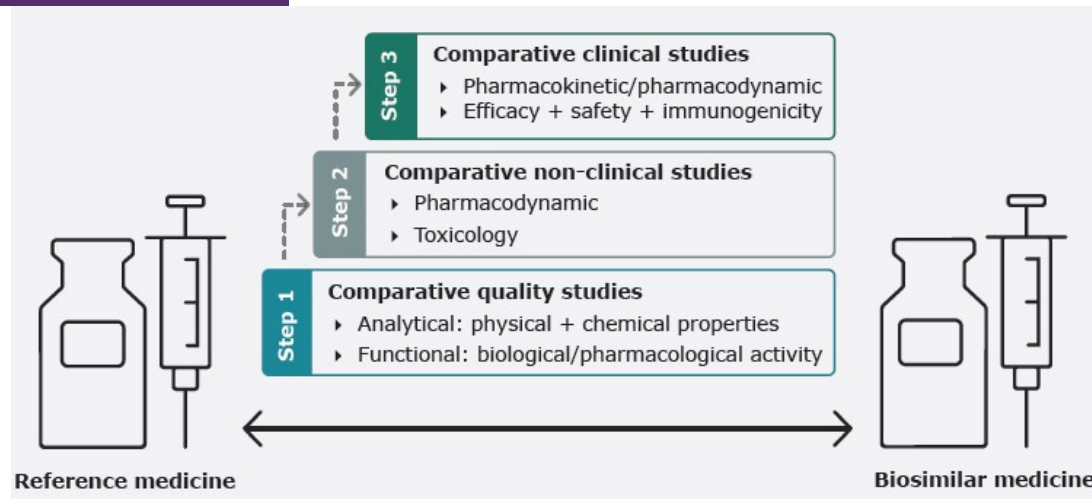
## ACTIVIDADE BIOLÓGICA

- Ensaios celulares
- Ligação ao alvo (ex. SPR, FRET)
- Ligação FCγR
- Ligação FcRn
- ADCC
- CDC

## PROTEIN CONTENT

- Extinction coeficent

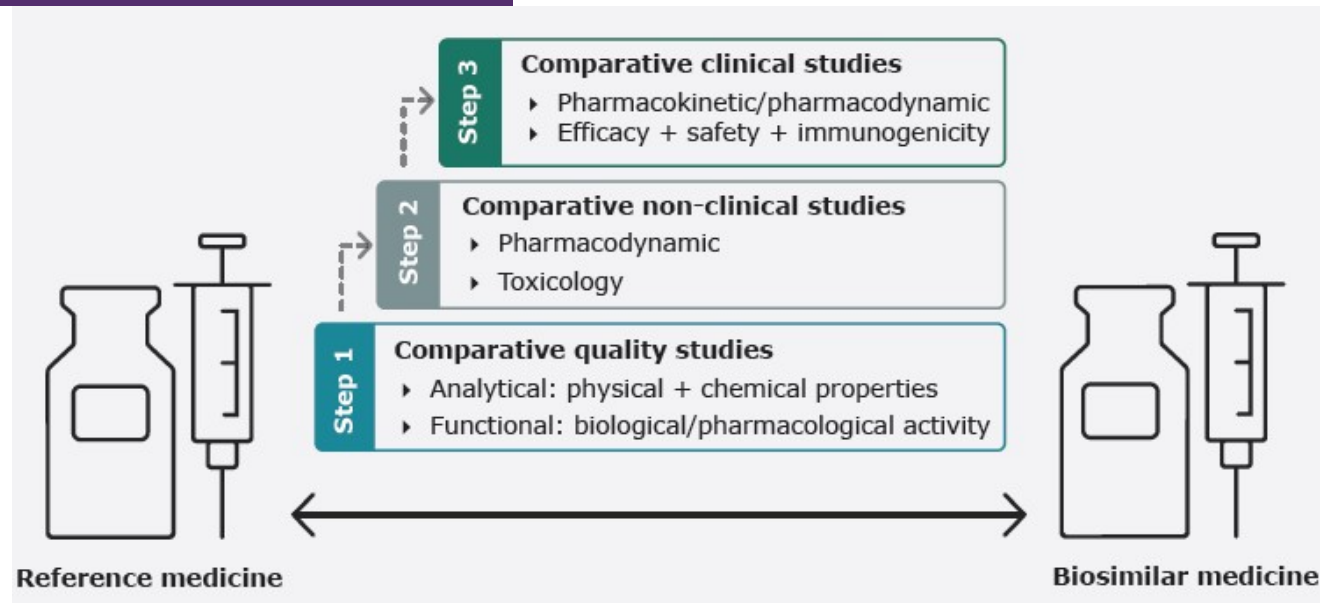
# Desenvolvimento do Biossimilar



## *Etapa 1 Estudos de qualidade comparativos (cont.)*

- Definidos previamente **critérios/intervalos de equivalência** – baseados na variabilidade natural entre lotes do medicamento de referência
- **Mais sensíveis do que os ensaios clínicos** para detetar estas diferenças (excluir a variabilidade normal entre os participantes do ensaio clínico).
- **Diferenças que podem afetar a segurança clínica, eficácia ou imunogenicidade** precisam ser estudadas (ex. estudos não clínicos ou clínicos comparativos, etapas 2 e 3).

# Desenvolvimento do Biossimilar

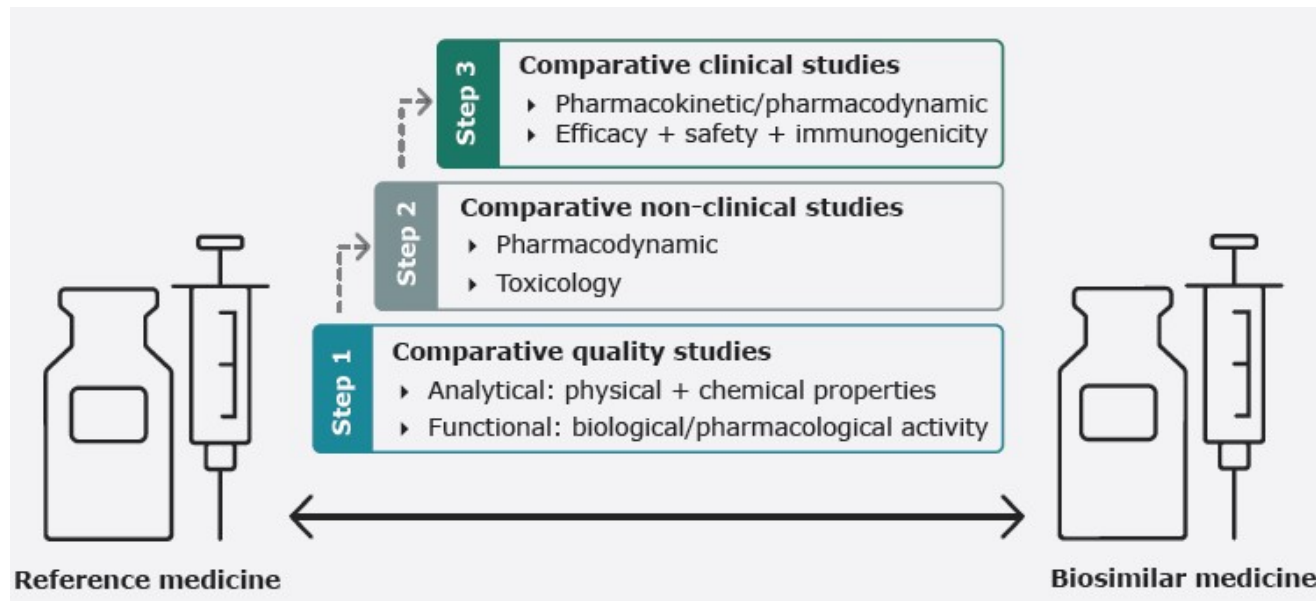


## *Etapa 2 Estudos não clínicos comparativos*

- **Estudos in vitro** – Farmacodinâmica – ativação (ou inibição) de alvos fisiológicos e efeitos fisiológicos celulares imediatos.
- **Estudos in vivo** – Farmacodinâmica – em modelos animais - se não existe modelo in vitro adequado.
- **Estudos toxicológicos in vivo** - são necessários em certos casos (ex. biossimilar produzido num novo tipo de célula ou organismo, ou quando a formulação inclui novos excipientes).



# Desenvolvimento do Biossimilar



## **Etapa 3 Estudos clínicos comparativos**

- Objetivo - não é demonstrar segurança e eficácia em humanos ➡ já estabelecido para o medicamento de referência.
- Ensaio clínico adaptado para **descartar diferenças clinicamente relevantes** sob ponto de vista de **PK/PD, segurança ou eficácia**, incluindo **imunogenicidade** e confirmar a **biossimilaridade**.

# Extensão da caracterização de um inovador vs. biossimilar

- **Estudos PK:** População homogénea e sensível (voluntários saudáveis ou doentes) ➡ Detetar possíveis diferenças entre o biossimilar e seu medicamento de referência
  - Voluntários saudáveis podem ser selecionados se representarem a população mais adequada para detetar tais diferenças e se medicamento não é tóxico.
- **Estudos PD:** Escolhido endpoint sensível para deteção de diferenças específicas do produto ➡ por vezes mais sensíveis que ensaios clínicos ➡ usualmente baseado em testes laboratoriais
  - **Se não houver endpoints PD adequados** ➡ Ensaio clínico necessário: aleatorizado, grupos-paralelos, preferencialmente com dupla ocultação e endpoints de eficácia (PD e não relacionados com doente ou doença)
- **Margens de equivalência** adequadas para endpoint primário de eficácia ➡ baseadas no conhecimento da eficácia do medicamento de referência e estabelecidas para a indicação ◀ diferenças com ausência de relevância clínica
- **Cumprimento de GCP.**

## Fatores que afetam o número e os tipos de estudos clínicos a serem realizados para aprovação de um biossimilar

- Complexidade da molécula e dados de comparabilidade disponíveis
- Existência de endpoint(s) de Farmacodinâmica que se correlaciona(m) com a eficácia
- Questões de segurança com o medicamento de referência ou classe farmacológica
- Potencial de imunogenicidade
- Possibilidade de extrapolar para outras indicações

# Extensão da caracterização de um inovador vs. biossimilar

## Extrapolação de dados de eficácia

- Se demonstrada a biosimilaridade numa indicação é possível extrapolar para outra indicação do medicamento de referência, desde que a evidência científica cubra todos os aspetos específicos dessa indicação (ex. modo de ação)
- Após AIM o biossimilar não precisa de demonstrar novamente biosimilaridade com medicamento referência caso este tenha novas indicações aprovadas desde que atue com o mesmo mecanismo de ação em cada indicação

## Extrapolação de dados de segurança

- Apenas possível após estabelecimento do perfil de segurança do biossimilar para uma indicação terapêutica
  - Demonstração de comparabilidade estrutural, functional, PK e PD, eficácia comparável ➡ semelhança nas reações adversas

## Extrapolação de dados de imunogenicidade

- Não automática; requer sempre justificação
  - Determinada por mais do que uma característica do produto, factores relacionados com doentes (idade, estado imunológico), doença (comorbilidades, tratamentos concomitantes) ou com o tratamento (via de administração, duração da exposição).

# Evolução dos Biossimilares na UE

## Legislation

Directive  
2001/83/EC

Directive  
2004/27/EC

Overarching guideline

Quality guideline  
Non-clinical/Clinical guideline

Product-class specific guidelines

## Guidance

Guideline  
Revisions

2018 - bevacizumab,  
pegfilgrastim  
2020 - Insulin aspart  
2021 - Ranibizumab

## Product evaluation

First biosimilars  
authorised –  
Omnitrope and  
Valtropin

epoetin

filgrastim

infliximab  
follitropin

insulin  
glargine

etanercept  
enoxaparin

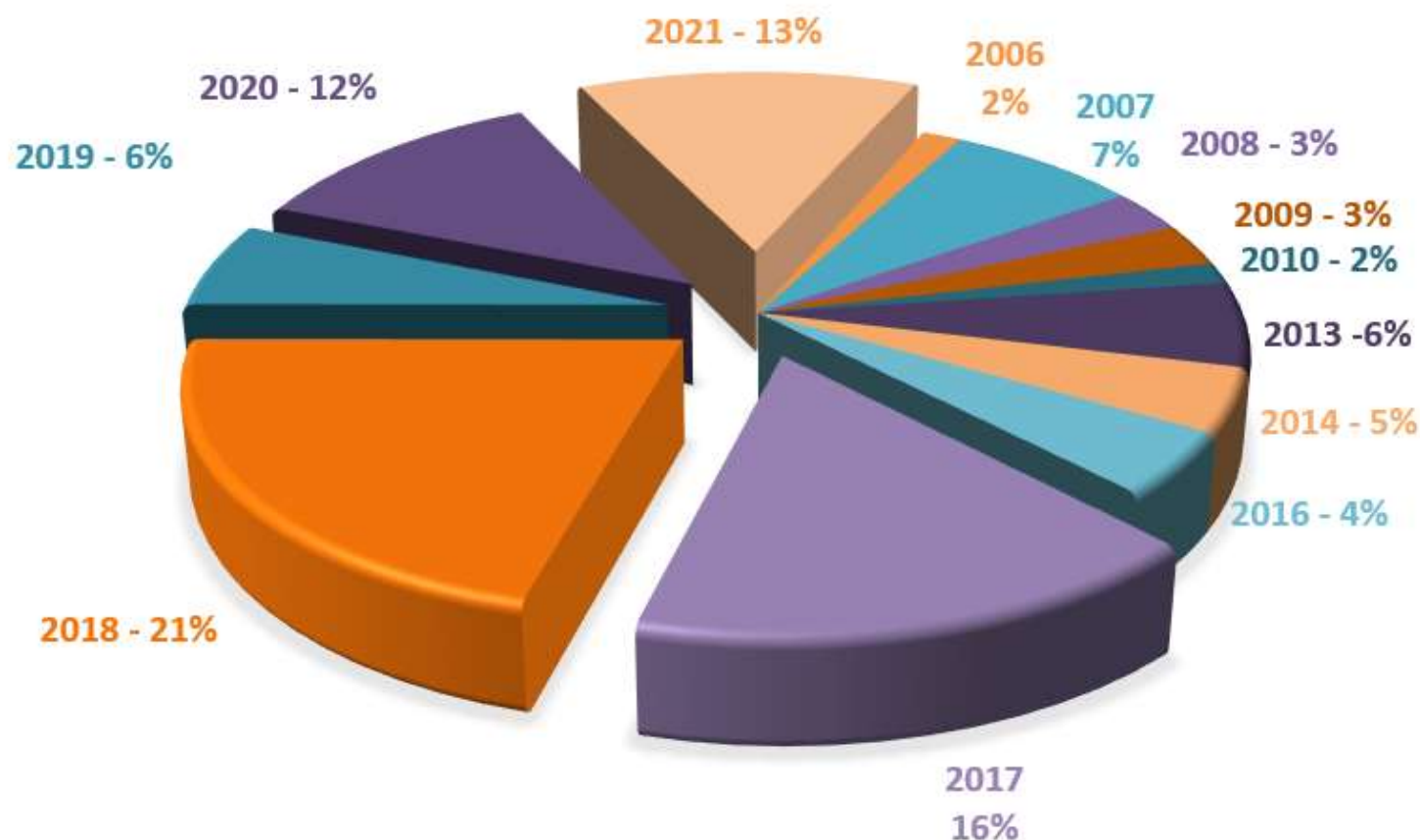
teriparatide  
insulin lispro  
rituximab  
adalimumab

trastazumab

# CLASSES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COM BIOSIMILARES APROVADOS NA UE

Classes de medicamentos biológicos	Biossimilares aprovados na EU (até Fevereiro 2022)	
<b>Polissacáridos</b>		
• <b>Heparinas de baixo peso molecular</b>	Enoxaparina sódica (2016)	
<b>Fatores de crescimento</b>	Epoietina alfa e zeta (2007) Filgrastim (2008)	Pegfilgrastim (2018)
<b>Hormonas</b>	Somatropina (2006) Folitropina alfa (2013) Insulina glargina (2014)	Teriparatide (2017) Insulina lispro (2017) Insulina aspart (2020)
<b>Proteínas de fusão</b>	Etanercept (2016)	
<b>Anticorpos monoclonais</b>	Infliximab (2013) Adalimumab (2017) Rituximab (2017) Trastuzumab (2017)	Bevacizumab (2018) Ranibizumab (2021)

# Evolução dos Biossimilares na EU (n=67 até Fev 2022)



**69%**

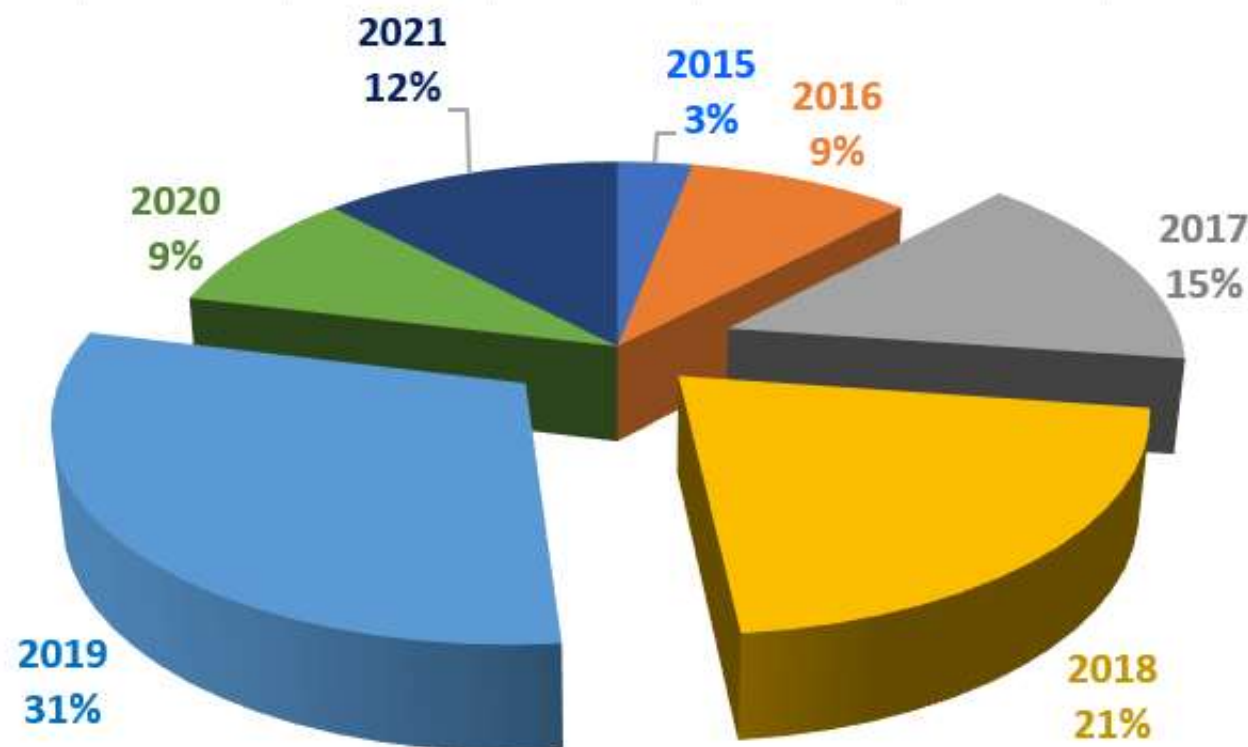
(46)  
biosimilares  
autorizados  
desde 2017

**49%**

(33)  
Anticorpos  
monoclonais

Fonte: EMA Website

## Evolução dos Biossimilares nos EUA (n=33 até Fev 2022)



**61%**  
(20)  
biosimilares  
autorizados entre  
2017-2019

**67%**  
(22)  
Anticorpos  
monoclonais



# Farmacovigilância dos Biossimilares

---

- Com mais de 60 biossimilares aprovados na UE até à data, nenhum foi retirado ou suspenso por questões de segurança ou ausência de eficácia.
- Mais de 15 anos de experiência de aprovação e utilização de biossimilares não revelaram diferenças nos perfis de segurança entre biossimilares e inovadores

## Iniciativas EMA – Plano ação interno para os Biossimilares (2016-2018)

- ✓ **Reforçar a EMA como autoridade de referência para os biossimilares (Processo centralizados vs. Processos Reconhecimento mútuo/descentralizado/nacionais)**
- ✓ **Reforçar a informação relativa aos biossimilares na EU e a sua disseminação**
- ✓ **Construir confiança na robustez do sistema regulamentar para aprovação de biossimilares**
- ✓ **Ações:**
  - ▣ **Apoio científico em todo ciclo vida do biossimilar**
  - ▣ **Apoio regulamentar ao desenvolvimento e submissão para AIM**
  - ▣ **EPAR e RCM/FI**
  - ▣ **Farmacovigilância**
  - ▣ **Formação**
  - ▣ **Comunicação**
  - ▣ **Colaboração com os *stakeholders* e parceiros**

## Melhorar a informação no EPAR

- **Assegurar que os profissionais de saúde têm acesso à informação relevante aumentando a confiança no processo de aprovação de um biossimilar**
- **Incorporação de informação adicional sobre a comparabilidade em termos de qualidade**
  - Detalhes dos métodos analíticos aplicados na comparabilidade e resultados mais importantes

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/byooviz-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/byooviz-epar-public-assessment-report_en.pdf)

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/amgevita-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/amgevita-epar-public-assessment-report_en.pdf)

# Iniciativas EMA - EPAR e RCM/FI

## Abevmy (bevacizumab) (2021)

2.10.3. Additional monitoring .....	117
<b>3. Biosimilarity assessment.....</b>	<b>117</b>
3.1. Comparability exercise and indications claimed .....	117
3.2. Results supporting biosimilarity.....	120
3.3. Uncertainties and limitations about biosimilarity .....	121
3.4. Discussion on biosimilarity .....	122
3.5. Extrapolation of safety and efficacy .....	122
3.6. Additional considerations .....	123
3.7. Conclusions on biosimilarity and benefit risk balance.....	123
<b>4. Recommendations.....</b>	<b>123</b>

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/abevmy-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/abevmy-epar-public-assessment-report_en.pdf)

## Amgevita (adalimumab) (2017)



2.9.2. Additional monitoring.....	115
<b>3. Benefit-Risk Balance.....</b>	<b>116</b>
3.1. Therapeutic Context .....	116
3.1.1. Disease or condition.....	116
3.1.2. Main clinical studies .....	116
3.2. Favourable effects .....	116
3.3. Uncertainties and limitations about favourable effects .....	116
3.4. Unfavourable effects.....	117
3.5. Uncertainties and limitations about unfavourable effects .....	117
3.6. Benefit-risk assessment and discussion.....	117
3.6.1. Importance of favourable and unfavourable effects.....	117
3.6.2. Balance of benefits and risks.....	117
3.7. Conclusions .....	117
<b>4. Recommendations .....</b>	<b>117</b>

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/amgevita-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/amgevita-epar-public-assessment-report_en.pdf)

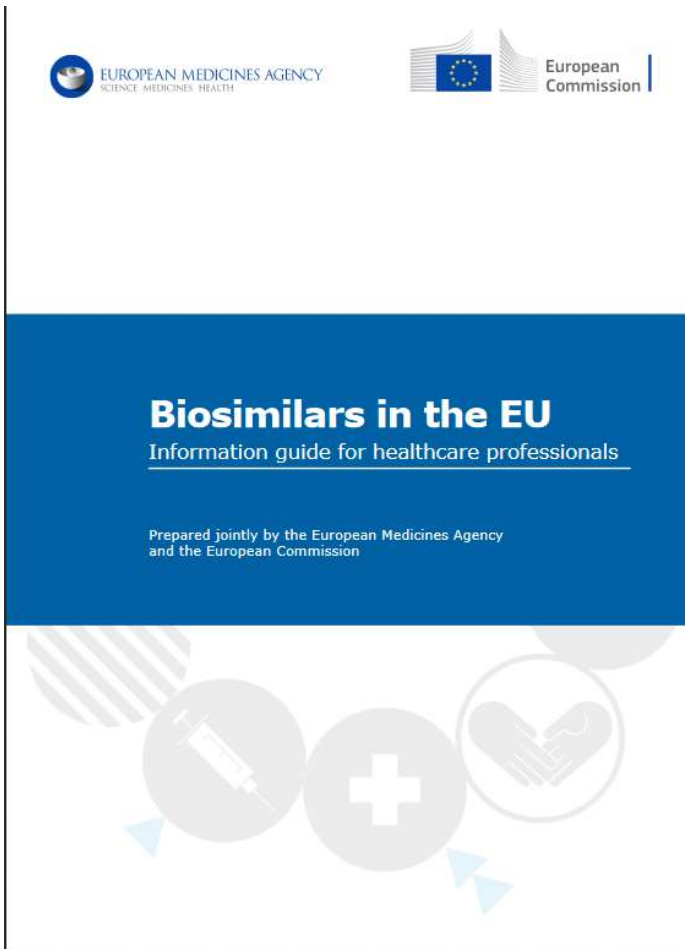


## EMA - colaboração com CE, peritos EU e profissionais de saúde

### Conteúdo

- **Medicamentos biológicos**
  - O que são, como funcionam, como são produzidos e distribuídos, em que se diferenciam dos medicamentos químicos?
- **Regulamentação para os medicamentos biológicos na Europa, incluindo os medicamentos biossimilares**
  - Via legal e regulamentar na EU, racional científico para aprovação de biossimilares, o que é a comparabilidade, o que é a biossimilaridade, qual racional científico para extrapolação de indicações, denominação e identificação dos medicamentos biológicos, informações públicas da EMA e farmacovigilância
- **Q&A para os doentes, médicos e financiadores**

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines-overview>



## Conteúdo

- **Medicamentos biológicos: revisão**
- **Medicamentos biossimilares: definição e características**
- **Porque é que os biossimilares não são considerados genéricos?**
- **Desenvolvimento e aprovação de biossimilares na EU**
- **Segurança dos biossimilares**
  - Monitorização, rastreabilidade, farmacovigilância
- **Dados incluídos no RCM/FI, EPAR e Relatórios de avaliação**
- **Implicações na disponibilidade dos biossimilares**
- **Interpermutabilidade, troca e substituição**
- **Comunicação aos doentes**
- **Papel da EU na regulamentação mundial dos biossimilares**

# Interpermutabilidade/Troca/Substituição entre biossimilar e inovador: definições

- ✓ **Interchangeability (interpermutabilidade):** possibilidade de troca de um medicamento por outro medicamento que deverá ter o mesmo efeito clínico.

Pode significar substituir um produto de referência por um biossimilar (ou vice-versa) ou substituir um biossimilar por outro.

A substituição pode ser feita por:

- **Switching (troca):** quando o prescriptor decide trocar um medicamento por outro medicamento com a mesma intenção terapêutica.
- **Substituição (automática):** prática de dispensar um medicamento em vez de outro medicamento equivalente e intercambiável na farmácia (comunitária) sem consultar o prescriptor.

**Não faz parte da avaliação da EMA / Critério nacional de cada Estado Membro**



# CONCLUSÕES

---

- **Enquadramento legal para os biossimilares foi pioneiro na EU em 2004 e serve de base a outras autoridades**
- **Guidelines gerais e específicas para cada classe de biossimilares:** ajudar requerentes a criar adequados programas de desenvolvimento e comparabilidade de um biossimilar vs. inovador
- **Avaliação de um biossimilar assenta num extenso e detalhado programa de comparabilidade head-to-head** que envolve **qualidade** (caracterização físico-química, estrutural), **atividade** biológica/potência, **PK** e **PD** com biomarcadores relevantes para eficácia, segurança clínica (**imunogenicidade**), eficácia **clínica (equivalência)** e assenta nos princípios definidos a nível global pela ICH Q5E
- Programa desenvolvimento de um biossimilar tem maior foco na fase pré-clínica do que na fase clínica sendo recomendado um **desenvolvimento passo-a-passo**
- O conceito de biossimilar é mais facilmente aplicável aos produtos que são altamente purificados e podem ser caracterizados completamente como os **medicamentos obtidos por tecnologia de DNA recombinante**
- **Após AIM o biossimilar não precisa de demonstrar novamente biossimilaridade** com medicamento referência caso este tenha novas indicações aprovadas e desde que atue com o mesmo mecanismo de ação em cada indicação



# CONCLUSÕES

---

- **UE foi a primeira região do mundo a aprovar um biossimilar em 2006**
- **UE é a região do mundo com mais biossimilares aprovados (67 à data de 2022)** (outras submissões estão em avaliação)
- **Mais de 15 anos de experiência de aprovação e utilização de biossimilares não revelaram diferenças nos perfis de segurança e eficácia entre biossimilares e inovadores**
- **Interpermutabilidade e/ou troca medicamento de referência por biossimilar (e vice-versa) é da responsabilidade dos estados-membros**

<https://youtu.be/AL2dD0LEwVY>



# OBRIGADO

---



[fatima.ventura@infarmed.pt](mailto:fatima.ventura@infarmed.pt)

# EU Authorised biosimilars (67 valid MA – Feb 2022)

Active substance (innovator)	Trade name	MAH/Applicant	Date approval/Opinion
<b>Adalimumab</b> (10) (Humira)	Amgevita,, Imraldi, Hefiya, Hyrimoz, Halimatoz, Hulio, Idacio, Amsparity, Yuflyma, <b>Hukyndra</b> , <b>Libmyris</b>	Amgen Europe B.V., Samsung Bioepis NL B.V., Sandoz GmbH, Mylan SAS, Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Pfizer Europe MA EEIG, <b>Celltrion Healthcare Hungary Kft</b> , <b>Stada Arzneimittel AG</b> (2).	21/03/2017, 24/08/2017, 26/07/2018, 17/09/2018, 02/04/2019), 13/02/2020, 11/02/2021, <b>15/11/2021 (2)</b>
<b>Bevacizumab</b> (8) (Avastin)	Mvasi, Zirabev, Aybintio, <b>Onbevzi</b> , <b>Alymsys</b> , <b>Oyavas</b> , <b>Abevmv</b>	Amgen Europe B.V., Pfizer Europe MA EEIG, <b>Samsung Bioepis NL B.V. (2)</b> , <b>Mabxience Research SL</b> , <b>STADA Arzneimittel AG</b> , <b>Mylan IRE Healthcare Limited</b>	15/01/2018, 14/02/2019, 19/08/2020, 24/09/2020, <b>11/01/2021</b> , <b>26/03/2021 (2)</b> , <b>21/04/2021</b>
enoxaparin sodium (Lovenox)	Inhixa	Techdow Europe AB	15/09/2016
epoetin alfa (3) (Procrit)	Abseamed, Epoetin Alfa Hexal, Binocrit	Medice Arzneimittel Pütter GmbH Co. KG, Hexal AG, Sandoz GmbH Medice	27/08/2007 (2), 28/08/2007
epoetin zeta (2)	Retacrit, Silapo	Pfizer Europe MA EEIG, Stada Arzneimittel AG	18/12/2007 (2)
Etanercept (3) (Enbrel)	Benepali, Erelzi, Nepexto	Samsung Bioepis UK Limited, Sandoz GmbH, Mylan Ireland Limited	13/01/2016, 23/06/2017, 20/05/2020
Filgrastim (7) (Neupogen)	Tevagrastim, Ratiograstim, Zarzio, Filgrastim Hexal, Nivestim, Grastofil, Accofil,	Teva GmbH, Ratiopharm GmbH, Sandoz GmbH, Hexal AG, Pfizer Europe MA EEIG, Accord Healthcare SLU (2)	15/09/2008, 15/09/2008, 06/02/2009 (2), 7/06/2010, 17/10/2013, 17/09/2014
folitropin alfa (2) (Gonal-F, Elonva)	Ovaleap, Bemfola	Theramex Ireland Limited, Gedeon Richter Plc.	27/09/2013, 26/03/2014
Infliximab (4) (Remicade)	Remsima, Inflectra, Flixabi, Zessly	Celltrion Healthcare Hungary Kft, Pfizer Europe MA EEIG, Samsung Bioepis NL B.V., Sandoz GmbH	10/09/2013 (2), 26/05/2016, 18/05/2018

# EU Authorised biosimilars (67 valid MA – October 2021)



Active substance (innovator)	Trade name	MAH/Applicant	Date approval/Opinion
insulin aspart (2) (NovoRapid)	Insulin aspart Sanofi, <b>Kirsty (previously Kixelle)</b>	sanofi-aventis groupe, <b>Mylan Ireland Limited</b>	25/06/2020, <b>05/02/2021</b>
insulin glargine (2) (Lantus; Toujeo)	Abasaglar (previously Abasria), Semglee	Eli Lilly Nederland B.V., Mylan S.A.S	09/09/2014, 23/03/2018
insulin lispro (Humalog, Liprolog)	Insulin lispro Sanofi	sanofi-aventis groupe	18/07/2017
pegfilgrastim (7) (Neulasta)	Pelgraz, Fulphila, Pelmeg, Ziextenzo, Grasustek, Cegfila (previously Pegfilgrastim Mundipharma), Nyvepria	Accord Healthcare S.L.U. , Mylan S.A.S, Viatris Limited, Mundipharma Corporation (Ireland) Limited, Sandoz GmbH, Jutta Pharma GmbH, Mundipharma Corporation (Ireland) Limited, Pfizer Europe MA EEIG	21/09/2018, 20/11/2018 (2), 22/11/2018, 20/06/2019, 19/12/2019, 18/11/2020
Ranibizumab (Lucentis)	Byooviz	Samsung Bioepis NL B.V.	18/08/2021
Rituximab (5) (Mabthera)	Truxima, Riximyo, Rixathon, Blitzima, Ruxience	Celltrion Healthcare Hungary Kft., Sandoz GmbH (2), Celltrion Healthcare Hungary Kft, Pfizer Europe MA EEIG	17/02/2017, 15/06/2017 (2), 13/07/2017, 01/04/2020
<b>Somatropin (1)</b> (Humatrope)	<b>Omnitrope</b>	<b>Sandoz GmbH</b>	<b>12/04/2006</b>
Teriparatide (3) (Forsteo)	Terrosa, Movymia, Livogiva	Gedeon Richter Plc., STADA Arzneimittel AG, Theramex Ireland Limited	04/01/2017, 11/01/2017, 27/08/2020
Trastuzumab (6) (Herceptin)	Ontruzant, Herzuma, Kanjinti, Trazimera, Ogivri, Zercepac	Samsung Bioepis NL B.V., Celltrion Healthcare Hungary Kft., Amgen Europe B.V., Pfizer Europe MA EEIG, Mylan S.A.S, Accord Healthcare S.L.U.	15/11/2017, 08/02/2018, 16/05/2018, 26/07/2018, 12/12/2018, 27/07/2020

Fonte: EMA Website